

410 Rec'd PCT/PTO

JAN 1999

PCT

09/125122

A31920 PCT USA - 072900.0107



PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Tarro et al.  
Serial No. : 09/125,122  
Filed : August 11, 1998  
For : PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS  
COMPRISING NATURAL HUMAN  $\alpha$ -  
INTERFERON

**CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119**

Assistant Commissioner for Patents

Washington, D.C. 20231

Sir:

A claim for priority is hereby made under the provisions of 35 U.S.C. § 119 for the above-identified PCT application based upon Italian application Nos. RM96A000136 filed February 28, 1996, and RM96A000247 filed June 14, 1996, and International Application PCT/IT97/00040 filed February 27, 1997.

Respectfully submitted,

Ronald B. Hildreth  
Patent Office Reg. No. 19,498

(212) 408-2544  
Attorney for Applicant

64-111121-117-49

100-111121-117-49

PCT/IT97/00040

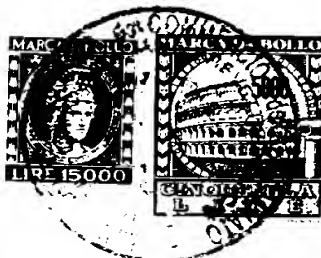
09/125122

MODULARIO  
I.C.A. - 101



REC'D	17 MAR 1997
WIPO	Mod. C.E. - 1-47
PCT	

**MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO**  
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE  
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI



**Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per** INV. IND.

N. RM96A000136 DEL 28.02.1996

**PRIORITY DOCUMENT**

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

Roma, 11

**IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE**

## A. RICHIEDENTE (1)

1) Denominazione ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO S.p.A. NG SP  
 Residenza ROMA, RM codice 00889791000  
 2) Denominazione \_\_\_\_\_  
 Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome TALIERCIO Antonio e altri cod. fiscale \_\_\_\_\_  
 denominazione studio di appartenenza ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.  
 via PIEMONTE a 26 città ROMA cap 00187 (prov) RM

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

## D. TITOLO

classe proposta (sez./d./sci) \_\_\_\_\_

gruppo/sottogruppo \_\_\_\_\_

"Uso dell'interferone alfa naturale umano da cellule linfoblastoidi per la  
 terapia delle epatiti virali, neoplasie e sindromi da immunodeficienza".-

ANTICIPATA ACCESSIBILITA' AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) BROZZO RENZO 3) \_\_\_\_\_  
 2) TARRO GIULIO 4) \_\_\_\_\_

## F. PRIORITA'

nazionalità o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S.R.

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) \_\_\_\_\_  
 2) \_\_\_\_\_

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI. Denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

28



1996

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N° es

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

Doc. 1)	1	2007	n. pag 16	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)	____/____/____	____/____/____
Doc. 2)	1	2007	n. pag	disegno, obbligatorio se citato in descrizione 1 esemplare	____/____/____	____/____/____
Doc. 3)	1	2007		lettera d'incarico <del>XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX</del>	____/____/____	____/____/____
Doc. 4)	1	2007		designazione inventore	____/____/____	____/____/____
Doc. 5)	1	2007		documenti di priorità con traduzione in italiano	____/____/____	____/____/____
Doc. 6)	1	2007		autorizzazione o atto di cessione	____/____/____	____/____/____
Doc. 7)	1	2007		nominativo completo del richiedente	____/____/____	____/____/____

8) attestati di versamento totale lire TRECENTOSESSANTACINQUEMILA obbligatorio

COMPILATO IL 28-02-1996 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I) ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO

CONTINUA SI NO NO ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI NO SI  
 COPIA CONFORME ALL'ORIGINALE

UN MANDATARIO

per sé e per gli altri

Antonio Taliercio

(N° 3 fasc.)

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. RM 96 A 000136 ROMA codice 58

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA \_\_\_\_\_ Reg A

L'anno milionovecento NOVANTASEI il giorno VENTOTTO del mese di FEBBRAIO

(il/i richiedente/i sopraindicatore/i) hanno/i presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

Stampa Autografa

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO 28/02/1996

DATA DI RILASCIO

NUMERO BREVETTO

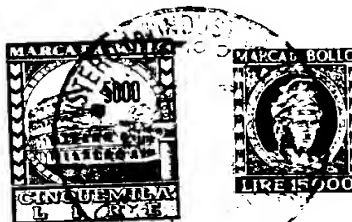
## D. TITOLO

"Uso dell'interferone alfa naturale umano da cellule linfoblastoidi per la terapia delle epatiti virali, neoplasie e sindromi da immunodeficienza"

a nome: ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO SPA  
Inventori: Renzo Brozzo e Giulio Tarro

## L. RIASSUNTO

Uso dell'interferone alfa umano naturale per la preparazione di un medicamento da somministrare per via perorale in cui le dosi sono comprese tra 100 UI e 500 UI al giorno, per la terapia delle epatiti virali. E' anche descritta una composizione farmaceutica per somministrazione perorale comprendente interferone alfa umano naturale ad una concentrazione compresa tra 100 UI/ml e 500 UI/ml.



## M. DISEGNO

## Descrizione

a corredo di una domanda di brevetto per invenzione dal titolo:

"Uso dell'interferone alfa naturale umano da cellule linfoblastoidi per la terapia delle epatiti virali, neoplasie e sindromi da immunodeficienza"

a nome: ISTITUTO FARMACOTERAPICO ITALIANO SPA

inventori: Renzo Brozzo e Giulio Tarro

---

La presente invenzione concerne l'uso dell'interferone alfa naturale umano da cellule linfoblastoidi per la terapia delle epatiti virali, neoplasie e sindromi da immunodeficienza.

Più in particolare l'invenzione concerne composizioni farmaceutiche per somministrazione perorale di interferone alfa naturale umano da cellule linfoblastoidi per la terapia delle epatiti virali, neoplasie e sindromi da immunodeficienza, a concentrazioni di interferone nettamente più basse di quelle utilizzate per via parenterale.

Gli interferoni alfa, beta e gamma, vengono somministrati per via iniettiva e trovano applicazioni in terapia. L' interferone alfa é il tipo di interferone già largamente usato in tutti gli studi di settore pubblicati (1). In una valutazione aggiornata (2) dei farmaci per la terapia delle epatiti virali, sia acute che croniche, soltanto l'interferone alfa gode di un ampio consenso come singolo agente terapeutico.

Per "epatite virale" si intendono almeno cinque differenti patologie, causate da cinque agenti virali diversi e distinte con le lettere A, B, C, D ed E.

L'orientamento terapeutico generale verso queste patologie prevede il trattamento con interferone alfa per via parenterale, con posologie diverse a seconda del tipo di epatite, delle condizioni generali del paziente e di molte altre variabili. Generalmente a seguito di trattamento con interferone si ottengono remissioni persistenti dei parametri clinici e biochimici nelle forme di epatite cronica (B, C, D). L'azione dell'interferone sulle epatiti acute non é stata ancora focalizzata, ma nell'epatite C, un trattamento terapeutico con interferone alfa riduce l'incidenza di cronicizzazione di questa patologia.

Orientativamente i cicli terapeutici prevedono la somministrazione a giorni alterni per via sottocutanea di interferone alfa ricombinante (rIFNalfa) a dosaggi medi di circa 5.000.000 UI, che in casi particolari possono essere aumentati fino a 9.000.000 UI giornaliere. La durata del ciclo terapeutico é di un minimo di sei mesi, prolungabile fino ad un anno (mediamente 9 mesi).

Nella maggior parte dei casi, gli effetti collaterali indesiderati connessi al trattamento con interferone condizionano l'andamento del piano terapeutico. Infatti alcuni pazienti, specialmente quelli con la malattia in stadio avanzato o con altri gravi danni fisiologici, non tollerano questa terapia ed il trattamento deve essere sospeso. Gli effetti collaterali già frequentemente denunciati sono: febbre, nausea, vomito, affaticamento, algie e depressione.

Inoltre é rilevante il costo terapeutico, sia per la notevole quantità di principio attivo necessario a soddisfare la domanda di

mercato (oltre 8.000 nuovi casi ogni anno in Italia e circa 300.000.000 nel mondo) e sia per il fatto che, stante l'alto rischio di gravi effetti collaterali, la somministrazione parenterale dell'interferone è consigliata a livello ospedaliero (day hospital o ambulatorialmente).

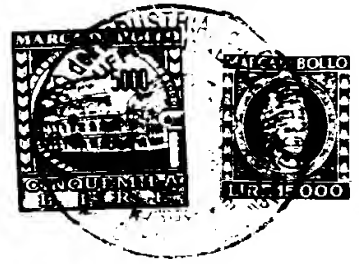
Inoltre, per quanto riguarda le epatiti virali croniche attive, l'unica alternativa al trattamento con interferone è il trapianto di fegato.

La tendenza clinica è quella di aumentare il dosaggio posologico e la durata del ciclo terapeutico (3), ma questa tendenza è ostacolata dai riscontri clinici (4) che evidenziano: gravi effetti collaterali in dipendenza degli alti dosaggi somministrati, della via di somministrazione parenterale e della lunghezza del ciclo terapeutico, scarsa accettazione da parte del paziente; alti costi terapeutici. Nello studio di Garcia et al. (5) il costo stimato per ogni vita salvata con la terapia con interferone oscilla tra le 700.000 ed 2.000.000 di sterline. Nello studio Capri S. (6) il costo di un trattamento terapeutico con interferone sarebbe di circa Lit. 70.000.000 a persona.

Da ciò risulta evidente che la terapia con interferone anti-epatite, con le preparazioni farmacologiche attualmente disponibili sul mercato, non può essere considerata come la terapia ottimale di riferimento o di prima scelta.

Inoltre i risultati clinici indicano una maggiore efficacia terapeutica del trattamento con interferone in pazienti (rispondenti), ai quali non è consigliata la terapia stessa, come: pazienti giovani, pazienti con malattia in fase iniziale, pazienti infettati con genotipi virali 2 o 3, pazienti con bassa viremia. Al contrario si registra una minore





efficacia terapeutica nei pazienti in cui sembra più opportuno il trattamento terapeutico (soggetti poco rispondenti), come pazienti affetti da una forma aggressiva (epatite cronica attiva), pazienti con una malattia di lunga durata, pazienti di età superiore a 50 anni. Pertanto i pazienti che più necessitano di un trattamento terapeutico immediato con interferone sono quelli che hanno minore probabilità di giovarsene (7).

Gli autori della presente invenzione hanno messo a punto una composizione farmaceutica contenente interferone alfa umano naturale da cellule linfoblastoidi da somministrare per via perorale, a dosaggi nettamente più bassi di quelli utilizzati per somministrazione perorale, che mantiene inalterate le caratteristiche chimico-fisiche, biologiche e farmacologiche del principio attivo, con un effetto terapeutico sostanzialmente analogo a quello descritto per le formulazioni note, ma che supera gli svantaggi connessi all'uso di tali preparazioni.

La composizione è preferibilmente in forma liquida ad una concentrazione da 100 a 500 UI/ml, preferibilmente circa 150 UI/ml, in flaconcini monodose da 1ml.

La composizione agisce attivando i meccanismi di difesa contro le infezioni virali, la crescita tumorale e quelli preposti alla modulazione della risposta immunitaria.

L'uso di interferone naturale è stato scelto per le migliori probabilità di successo terapeutico rispetto a quello ricombinante, che si ottiene per clonazione di un unico sottotipo.

Pur apparendo nella pratica clinica quasi sovrapponibili le potenzialità terapeutiche dell'interferone da cellule linfoblastoidi e da cellule leucocitarie, il primo presenta dei vantaggi per il procedimento di produzione. Infatti esso è ottenibile da linee cellulari stabilizzate, senza dover necessariamente disporre di donatori di sangue.

La via di somministrazione perorale è agevolmente accettata dal paziente, facilita moltissimo schemi e dosaggi posologici, riduce fino ad annullare il rischio antigenico, innesca il meccanismo di trasmissione ed amplificazione del segnale, con un effetto terapeutico mirato, con un dosaggio di principio attivo 100 volte inferiore alle formulazioni note per via parenterale.

Il basso dosaggio annulla il rischio di effetti tossici diretti o di sommazione; permette una maggiore disponibilità di preparato medicinale per soddisfare le necessità di una domanda in forte espansione e una riduzione drastica del costo terapeutico.

La formulazione preferita in flaconcini di piccolo volume (1 ml) da bere consente la disponibilità immediata del principio attivo, una igienicità della ripartita in un contenitore primario monouso; la certezza del dosaggio assunto; l'assunzione del principio attivo in forma subito disponibile ad essere assorbito dalle mucose oro-faringee, facilmente prevenendo la deglutizione; una facilità e sicurezza di assunzione per tutti i potenziali pazienti, al contrario di formulazioni in compresse che, ad esempio, dovrebbero essere tenuta in bocca fino a completa dissoluzione, con impacci del paziente ed alta probabilità che la stessa venga deglutita.

Inoltre la composizione dell'invenzione è utilizzata convenientemente in terapie domiciliari e sul posto di lavoro, come misura preventiva nella profilassi di patologie virali in genere, e nel controllo delle malattie croniche che necessitano di cicli terapeutici di lungo periodo (perfino annuali) e frequentemente ricorrenti.

La composizione può essere utilizzata anche in associazione con altri farmaci per captare sinergie di azione ed ottimizzare schemi terapeutici di generale interesse.

I seguenti studi clinici dimostrano l'effetto terapeutico. La comparazione del quadro elettroforetico-proteico e della concentrazione delle immunoglobuline G, A, M, prima dell'inizio della terapia perorale con interferone alfa umano naturale di pazienti affetti da epatite (o da altra patologia), prima e dopo due settimane di trattamento terapeutico, consente di prevedere quali-quantitativamente la risposta del paziente.

I pazienti che rispondono alla terapia con dosaggi di 450UI/die mostrando un decremento delle frazioni alfa 2 e beta globuline, dei tassi di IgG, del rapporto IgG/IgA, contestualmente a un incremento delle concentrazioni di IgA e IgM, hanno una buona probabilità di eliminare l'antigene HBVe e di sieroconvertire, cioè di conseguire una stabile remissione della patologia.

D'altra parte i pazienti che rispondono alla medesima terapia con un decremento della concentrazione nel siero di albumina sierica, delle IgG, IgA, IgM, contestualmente a un incremento delle frazioni

globuliniche alfa 1 e, molto probabilmente, dovrebbero sieroconvertire in tempi più lunghi.

Inoltre i pazienti che rispondono con un incremento di IgG, del rapporto IgG/IgA, contestualmente a un decremento di IgM e del rapporto IgA/IgM potrebbero essere refrattari alla terapia.

Il monitoraggio di questi parametri (markers) torna utile nella pianificazione delle strategie terapeutiche in clinica ed anche per il medico pratico.

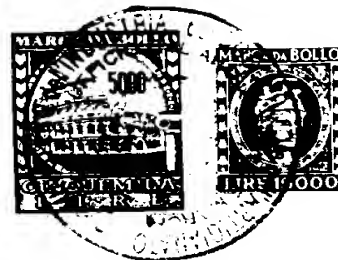
#### Studi clinici su soggetti sani

La tabella 1 mostra i diversi schemi terapeutici utilizzati.

Tabella 1

Esp	Principio attivo	N. somm giorno	Dosaggi	gg. tratt.	prelievi sangue
A	aA IF alfa	1(3 fl)	450 UI	1	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>
	aB placebo	1(3 fl)	-	1	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>
B	bA IF alfa	1(3 fl)	450 UI	5	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>7</sub>
	bB placebo	1(3 fl)	-	5	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>7</sub>
C	cA <sub>1</sub> IF alfa	2(1 fl)	300 UI	1	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>
	cA <sub>2</sub> IF alfa	3(1 fl)	450 UI	1	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>
	cb placebo	3(1 fl)	-	1	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>
D	dA <sub>1</sub> IF alfa	2(1 fl)	300 UI	5	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>7</sub>
	dA <sub>2</sub> IF alfa	3(1 fl)	450 UI	5	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>7</sub>
	dB placebo	3(1 fl)	-	5	T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> , T <sub>5</sub> , T <sub>6</sub> , T <sub>7</sub>

T<sub>0</sub> = basale; T<sub>1</sub> = 1gg dopo la prima somministrazione, T<sub>2</sub> = 2gg dopo la prima somministrazione, T<sub>3</sub> = 3gg dopo la prima somministrazione, T<sub>4</sub> = 4gg dopo la prima somministrazione, T<sub>5</sub> = 5gg dopo la prima somministrazione, T<sub>6</sub> = 1gg dopo la sospensione del trattamento, T<sub>7</sub> = 2gg dopo la sospensione del trattamento.



Su campioni di sangue periferico, prelevati a tempi predefiniti, è stata misurata l'entità della modificazione della risposta biologica indotta in rapporto allo schema terapeutico seguito. In particolare si è accertata l'attività in rapporto al dosaggio giornaliero di principio attivo; alla monosomministrazione/plurisomministrazione giornaliera; alla durata del ciclo terapeutico.

L'analisi dei dati dimostra che l'interferone umano naturale da cellule linfoblastoidi, somministrato a basso dosaggio per via perorale, è in grado di modulare (a seconda del dosaggio posologico e della durata del ciclo terapeutico) l'espressione di antigeni fenotipici di membrana in cellule mononucleate di sangue periferico in soggetti sani. In particolare, a seconda dello schema terapeutico, la composizione farmaceutica sembra in grado di incrementare sia la popolazione cellulare CD4 che CD8. E' anche evidenziabile una incrementata espressione dei marcatori indicatori di attivazione cellulare, quali gli antigeni DR ed il recettore dell'interleuchina 2.

Lo schema terapeutico con 450 U/die x 5 gg (exp.b) è quello che ha fornito risultati migliori, come mostrato nelle tabelle 2 e 3. Infatti è evidente un aumento (% ed assoluto) dei linfociti CD3, CD4, DR1, CD25. Tali incrementi sono, a seconda dei casi, meglio evidenziabili ai tempi T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, T<sub>5</sub> e poi tendono a declinare ai tempi T<sub>6</sub> e T<sub>7</sub>.

Lo stesso dosaggio posologico, ma con un ciclo terapeutico più breve (1 giorno) (exp.a), condiziona in maniera meno evidente i valori in % ed assoluti di numero di cellule mononucleate del sangue periferico (tabelle 4 e 5). Infatti in questo esperimento si registra un

incremento al tempo T<sub>3</sub> dei valori percentuali medi, ma non dei valori assoluti dei linfociti T, dei linfociti CD8, e dei linfociti esprimenti antigeni di istocompatibilità di classe II.

Le altre condizioni sperimentali hanno fatto registrare incrementi della risposta immunitaria di minore entità.

Pertanto, l'interferone alfa umano naturale da cellule linfoblastoidi, somministrato per via perorale a basso dosaggio, svolge un ruolo importante nella modulazione della risposta immunitaria, sia nella fase afferente che efferente, e ha un'applicazione terapeutica nel trattamento delle malattie infettive e di altre condizioni di immunodeficienza.

#### Studi clinici su pazienti affetti da epatite

##### Epatite virale di tipo B

14 pazienti affetti da epatite virale cronica attiva di tipo B, di età compresa tra 4 e 59 anni sono stati ammessi al trattamento in uno studio randomizzato.

Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza per periodi variabili da qualche mese ad alcuni anni con steroidi, o steroidi-aziotipurina, senza conseguire un beneficio, nè di sintomatologia clinica, nè dei parametri biochimici della malattia, che era progredita, in alcuni casi, fino a cirrosi epatica.

Il trattamento terapeutico in monosomministrazione giornaliera di 150U/die era iniziato immediatamente dopo la sospensione del trattamento precedente, e gli effetti di questo trattamento erano monitorati attraverso la valutazione della modifica della risposta

immunitaria; dei parametri ematologici e biochimici; dei marcatori sierici dell'infezione virale e dell'istochimica di campioni di biopsia epatica.

Il periodo di osservazione è variato da 15 a 32 mesi ed i risultati conseguiti possono essere riassunti come segue:

- 1) in tutti i pazienti nella prime 3-6 settimane di trattamento veniva registrato un transitorio deterioramento delle funzioni biochimiche epatiche (ad esempio un incremento di 2-3 volte della alaninoamminotransferasi, ALT), con nessun sintomo clinico di esacerbazione della malattia;
- 2) il fenomeno di protrae per 4-6 settimane;
- 3) in tutti i pazienti trattati è stata registrata una intensa attivazione del sistema immunitario che permane ben oltre il periodo terapeutico;
- 4) 7 pazienti eliminano dal siero DNA di HBV e anche HBeAg e sieroconvertono stabilmente;
- 5) 1 paziente ha un titolo elevato, oltre il valore originale, di HBcAg;
- 6) in altri 9 pazienti questo titolo decresce significativamente.

Complessivamente, pertanto, il 50% dei pazienti conseguono una remissione stabile della malattia.

#### Epatite virale di tipo C

Lo standard terapeutico dell'epatite virale di tipo C prevede l'uso dell'interferone alfa per via parenterale.

6 pazienti affetti da epatite C cronica attiva sono stati sottoposti a terapia con somministrazione perorale al dosaggio di 150U/die, con inizio del trattamento subito dopo la sospensione della terapia steroidea.

Il periodo di osservazione (uguale alla durata del trattamento terapeutico) è risultato variabile da un minimo di 19 ad un massimo di 69 settimane. Complessivamente il trattamento è stato ben tollerato e tutti i pazienti hanno fatto registrare un significativo miglioramento (incremento) della vivacità e dell'appetito, con un miglioramento della tollerabilità all'esercizio fisico.

In nessun paziente si è ottenuta una normalizzazione delle transaminasi nel corso del periodo di osservazione, ad eccezione di uno che ha fatto registrare la remissione biochimica e clinica della malattia, dopo la sospensione del trattamento alla 19a settimana, per l'acuirsi di dolori articolari.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Howard M. et al. Le Scienze n.311 Vol LIII 72-80 (1994).
- 2) Saracco G., Rizzetto M. Biomed. Pharmacother. 49 (2), 55-57 (1995).
- 3) Kasahara A.K., et al., Hepatology; 21, 291-297 (1995).
- 4) Paoletti A. et al.; Clin. Ter. 146(5), 343-349 (1995).
- 5) Garcia De Ancos J.L. et al.; J. Hepatol. 11:s11-s18 (1990).
- 6) Capri S. Adis International, Milano, pp 41-49 (1994).
- 7) Bianchi F.B., La rivista del medico pratico, Ott. (suppl.5) (1995).





TRATTAMENTO	TEMPO	%CD3	%CD4	%CD8	%CD25	%MHCI	%B	%NK	%CD14
450U/die x 588 30	T <sub>0</sub>	69,214,9	42,814,3	26,312,9	1,410,9	7,510,8	11,511,1	6,910,7	10,311,6
PLACBBO x 588 30	T <sub>0</sub>	71,315,2	41,714,1	24,513,5	<0,5	8,111,2	13,111,6	8,111,3	9,311,2
450U/die x 588 30	T <sub>1</sub>	70,115,1	43,114,5	25,813,1	<0,5	8,211,3	12,111,4	7,211,3	3,911,4
PLACBBO x 588 30	T <sub>1</sub>	72,415,4	40,813,9	25,313,8	<0,5	8,711,4	12,711,8	8,211,5	10,111,3
450U/die x 588 30	T <sub>2</sub>	70,215,1	44,213,1	23,213,1	1,711,3	9,111,3	12,511,6	7,110,9	11,111,5
PLACBBO x 588 30	T <sub>2</sub>	70,815,3	41,114,2	24,713,7	1,210,9	8,711,4	11,411,6	6,911,9	10,811,7
450U/die x 588 30	T <sub>3</sub>	69,815,7	49,414,9	24,113,6	2,511,6	14,211,3	12,111,4	7,211,1	9,711,8
PLACBBO x 588 30	T <sub>3</sub>	71,315,6	41,514,3	24,413,5	<0,5	8,511,3	13,111,8	6,911,7	10,111,8
450U/die x 588 30	T <sub>4</sub>	72,315,8	49,715,1	23,813,8	2,311,7	14,212,5	12,511,8	6,810,9	9,411,5
PLACBBO x 588 30	T <sub>4</sub>	69,815,3	40,914,2	25,214,3	<0,5	7,910,9	12,911,9	7,110,7	11,612,1
450U/die x 588 30	T <sub>5</sub>	71,815,4	53,314,9	74,214,1	2,511,6	14,211,9	13,512,1	7,310,9	11,311,6
PLACBBO x 588 30	T <sub>5</sub>	70,615,5	41,314,1	25,914,4	1,411,3	8,111,3	12,611,4	7,510,9	9,912,3
450U/die x 588 30	T <sub>6</sub>	69,715,2	50,714,7	23,714,1	1,610,9	11,311,5	12,811,9	6,910,6	10,811,9
PLACBBO x 588 30	T <sub>6</sub>	71,315,6	42,314,3	24,713,8	<0,5	7,911,4	11,411,1	7,310,5	10,411,9
450U/die x 588 30	T <sub>7</sub>	70,215,1	45,314,4	24,213,8	1,110,9	8,711,1	12,311,6	7,110,7	11,217,1
PLACBBO x 588 30	T <sub>7</sub>	71,515,8	41,513,9	25,114,1	<0,5	8,111,6	11,911,4	7,810,8	9,811,7

b vs a ~ p<0,05 ; c vs a ~ p<0,01 ; e vs d ~ p<0,01 ; f vs d = p<0,05

Student's "t" test

Tab. 2 - valori percentuali medi di cellule linfocitarie ai tempi indicati

TRATTAMENTO	TEMPO	CD3 n°/mm <sup>3</sup>	CD4 n°/mm <sup>3</sup>	CD8 n°/mm <sup>3</sup>	CD25 n°/mm <sup>3</sup>	MHCII n°/mm <sup>3</sup>	B n°/mm <sup>3</sup>	NK n°/mm <sup>3</sup>	CD14 n°/mm <sup>3</sup>
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>0</sub>	1776±323	1074±208	560±145	35±23	188±60	288±87	173±88	177±78
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>0</sub>	1658±220	970±195	565±171	<13	188±68	305±77	188±90	203±88
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>1</sub>	1858±128	1142±213	684±95	<13	217±53	320±65	191±73	213±95
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>1</sub>	1784±195	1005±191	623±182	<13	214±73	313±142	302±85	216±90
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>2</sub>	1988±130	1251±115	657±98	48±33	258±43	354±70	301±73	196±138
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>2</sub>	1746±183	1034±197	594±182	30±20	215±103	281±87	170±84	205±140
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>3</sub>	1878±132	1339±223	648±190	67±40	382±65	326±65	194±78	243±75
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>3</sub>	1555±190	905±230	530±81	<11	185±130	286±52	150±99	234±72
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>4</sub>	1994±178	1325±168	539±195	62±43	381±90	336±145	183±75	187±48
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>4</sub>	1733±213	1138±197	701±200	<14	230±121	359±174	198±76	167±69
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>5</sub>	2001±175	1456±283	579±203	70±40	399±108	379±88	205±73	197±140
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>5</sub>	1720±226	1007±195	541±132	31±31	197±115	307±153	183±71	196±131
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>6</sub>	1719±170	1238±175	585±170	39±23	379±138	316±84	170±75	213±68
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>6</sub>	1578±230	736±300	547±138	<11	175±132	252±126	162±62	242±74
450UI/die x 5gg 3fl	T <sub>7</sub>	1704±128	1058±170	586±105	27±23	211±128	298±97	172±78	197±83
PLACEBO x 5gg 3fl	T <sub>7</sub>	1595±235	924±191	559±195	<11	180±51	265±133	174±65	228±90

Student's "t" test

b vs s = p<0,05 ; d vs c = p<0,05 ; f vs c = p<0,01

Tab. 3 = n°/mm<sup>3</sup> di cellule linfocitarie al tempo indicato

TRATTAMENTO	TEMPO	%CD3	%CD4	%CD8	%CD25	%MHCI	%B	%NK	%CD14
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>0</sub>	70,3±5,7	42,4±3,8	25,3±2,6	1,7±1,4	7,2±0,8	9,7±1,4	8,4±0,9	8,4±0,7
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>0</sub>	69,9±5,3	43,8±4,2	24,3±2,7	<0,5	7,9±0,9	10,9±1,7	7,8±0,8	9,8±0,9
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>1</sub>	69,4±5,5	43,9±4,5	24,8±1,9	<0,5	8,3±1,3	10,5±1,7	9,3±2,1	8,3±0,8
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>1</sub>	70,2±5,9	43,5±4,4	23,8±2,5	<0,5	8,2±1,3	11,2±1,8	7,3±1,2	8,5±0,6
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>2</sub>	73,6±6,1	43,5±4,3	27,3±3,1	<0,5	8,1±1,2	11,2±2,1	10,7±4,5	9,3±1,5
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>2</sub>	70,1±5,6	44,1±4,7	24,7±3,1	1,4±0,9	7,7±1,4	12,1±2,7	8,1±0,9	8,8±1,3
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>3</sub>	77,8±6,2	44,1±4,8	27,2±2,4	2,3±1,9	11,2±1,5	10,9±1,9	8,3±0,7	12,2±3,1
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>3</sub>	70,3±5,4	43,9±5,1	24,7±3,3	<0,5	8,1±0,9	10,5±1,7	8,5±1,6	10,7±1,4

b vs a = p<0,01 ; c vs d = p<0,05 ; e vs f = p<0,05

Student's "t" test

Tab. 4 = valori percentuali medi di cellule linfocitarie ai tempi indicati

TRATTAMENTO	TEMPO	CD3 n°/mm <sup>3</sup>	CD4 n°/mm <sup>3</sup>	CD8 n°/mm <sup>3</sup>	CD25 n°/mm <sup>3</sup>	MHCI n°/mm <sup>3</sup>	B n°/mm <sup>3</sup>	NK n°/mm <sup>3</sup>	CD14 n°/mm <sup>3</sup>
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>0</sub>	1521±223	917±182	547±156	37±30	156±77	210±80	182±80	182±75
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>0</sub>	1615±222	1012±197	561±162	<12	183±81	252±99	180±86	210±81
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>1</sub>	1501±218	949±189	536±141	<11	180±128	227±97	201±57	192±79
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>1</sub>	1637±236	1014±202	555±188	<12	191±80	261±72	170±89	177±63
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>2</sub>	1587±132	938±183	589±97	<11	175±126	242±85	230±98	215±72
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>2</sub>	1723±329	1083±189	607±172	34±21	189±82	297±62	199±71	206±80
450UI/die x 1gg 3fl	T <sub>3</sub>	1654±234	940±184	631±101	49±41	238±124	231±91	176±76	234±67
PLACBO x 1gg 3fl	T <sub>3</sub>	1673±124	1015±178	588±76	<12	193±91	250±49	202±91	251±82

b vs a = p<0,05 ; d vs c = p<0,05 ; f vs e = p<0,01

Student's "t" test

Tab. 5 = n°/mm<sup>3</sup> di cellule linfocitarie ai tempi indicati

## RIVENDICAZIONI

1. Uso dell'interferone alfa umano naturale per la preparazione di un medicamento da somministrare per via perorale in cui le dosi sono comprese tra 100 UI e 500 UI al giorno, per la terapia delle epatiti virali.
2. Uso dell'interferone alfa umano naturale per la preparazione di un medicamento da somministrare per via perorale in cui le dosi sono comprese tra 100 UI e 500 UI al giorno, per la terapia delle neoplasie e di malattie immunitarie.
3. Uso dell'interferone secondo le rivendicazioni 1 o 2 in cui detto interferone è ottenuto da colture di cellule linfoblastoidi.
4. Composizione farmaceutica per somministrazione perorale comprendente interferone alfa umano naturale ad una concentrazione compresa tra 100 UI/ml e 500 UI/ml.

Roma, 28 FEB. 1996

p.p. Istituto Farmacoterapico Italiano S.p.A.

ING. BARZANO' & ZANARDO ROMA S.p.A.

OC